UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 37

Contribution à l'étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en avril 1951

PAR

HENRI ROSE

Diplômé d'Hygiène

Membres du Jury

MM.	MERIEL	*Président*
	J. FABRE	*Assesseurs*
	LAPORTE	
	Me ENJALBERT	
	BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1951

ROSÉ (Henri)

Contribution à l'Étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 61 pages

Thèse Médecine, Toulouse
n° 37

ROSÉ (Henri)

Contribution à l'Étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 61 pages

Thèse Médecine, Toulouse
n° 37

ROSÉ (Henri)

Contribution à l'Étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 61 pages

Thèse Médecine, Toulouse
n° 37

ROSÉ (Henri)

Contribution à l'Étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 61 pages

Thèse Médecine, Toulouse
n° 37

Contribution
à l'Étude des manifestations hématologiques
des Pneumonies atypiques primitives

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 37

Contribution à l'étude des manifestations Hématologiques des Pneumonies Atypiques primitives

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en avril 1951

PAR

HENRI ROSE

Diplômé d'Hygiène

Membres du Jury

MM. MERIEL	*Président*
J. FABRE	*Assesseurs*
LAPORTE	
Me ENJALBERT	
BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1951

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. GARIPUY.
LAFFORGUE.	CLERMONT.	RIBAUT.
	SERR.	VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière générale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.
Stomatologie		CADENAT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MATH
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.).
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIE.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Urologie		LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZ
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique.		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.)
Parasitologie		BAUDOT.
Cryptogamie	MM.	DULUCQ-MATE
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.).		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUIER.
Physiologie		COLOMBIES.
Psychiatrie		GAYRAL.
Urologie		LHEZ.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma très grande affection.

A MA FEMME

Précieuse collaboratrice.

A MA BELLE-SŒUR

A MON NEVEU

A MA BELLE FAMILLE

A M. ET M^me^ JEAN BOSCH

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MERIEL

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et climatologie

Membre de la Société Française de Cardiologie

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Pour ses conseils dans le choix du sujet et sa réalisation.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques FABRE
Professeur d'anatomie pathologique

Monsieur le Professeur Jean LAPORTE
Professeur agrégé de Médecine

Madame ENJALBERT
Maître de Conférence
Agrégée de Bactériologie

Monsieur le Docteur BAZEX
Chargé de cours de dermatologie
et syphiligraphie

Nous les remercions bien vivement d'avoir accepté de juger cette thèse et les prions de croire à notre respectueuse gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A Monsieur le Docteur Georges BAILLAT
Chirurgien du Centre hospitalier de Perpignan

En témoignage de sa bienveillante sympathie.

A M. le Docteur Jacques SALIES

A M. le Docteur Louis DELPON

A TOUS LES MEDECINS
DE L'HOPITAL DE PERPIGNAN

Avec nos remerciements les plus vifs pour les précieux conseils qu'ils ont bien voulu nous prodiguer.

A mon ami Noel FABRESSE

A mes amis
M. le Docteur Albert AURIACH et M^me^

A mes amis M. et M^me^ Albert CROZAT

A mon ami Roger FORCADE

En souvenir de notre amicale vie d'étudiant.

Introduction

La pathologie respiratoire s'est enrichie dans les dernières décades d'entités nouvelles groupées sous le vocable de pneumonies atypiques. Les progrès de la virologie sont à l'origine de ces acquisitions. Ils ont permis d'asseoir sur des bases biologiques solides les constatations cliniques et épidémiologiques qui avaient les premières donné l'éveil.

C'est en effet en présence de cas sporadiques ou épidémiques de pneumopathies aiguës atypiques par leur symptomatologie et leur évolution que fut esquissé un cadre nosologique et que fut posé, du même coup, le problème de l'étiologie de ces affections.

Pour un certain nombre d'entre elles, le rôle déterminant de virus ou de germes a pu être mis en évidence. Un démembrement du groupe des pneumonies atypiques a été ainsi réalisé sur des bases expérimentales. Il a permis d'aller de l'avant dans la connaissance de ces syndromes et de les rattacher à des affections connues antérieurement sous d'autres formes ou nouvellement décrites.

Cependant, les faits ainsi identifiés n'ont encore qu'incomplètement résolu le problème étiologique des pneumonies atypiques.

Certaines, de fréquence différemment appréciée par les divers auteurs, ne peuvent dans l'état actuel de nos connaissances, trouver leur place parmi les maladies de cause virale ou bactérienne précise et les réactions spécifiques dont nous disposons sont négatives. Leur nature infectieuse ne paraît faire aucun doute puisque leur reproduction expérimentale a pu être réalisée sur une large échelle chez des volontaires. Mais on ne possède ni sur le plan clinique, ni sur le plan biologique de critère permettant d'établir un lien entre ces pneumopathies et les maladies connues.

Le terme très général de pneumonies atypiques primitives a donc légitimement été proposé pour leur désignation.

S'agit-il d'un groupe d'attente que de nouvelles connaissances bactériologiques viendront démembrer ? Il paraît difficile de répondre actuellement à cette question. Les arguments cliniques et thérapeutiques ne peuvent être, malgré leur importance, considérés comme décisifs étant donné le grand polymorphisme symptomatique des pneumonies atypiques primitives.

Cependant un fait biologique de grande valeur tient dans cette discussion une place primordiale : la présence d'agglutinines froides dans le sérum des malades. Leur recherche et leur titrage s'inscrivent dans la gamme des épreuves destinées à préciser la nature d'un syndrome de pneumonie atypique et fournissent l'élément fondamental du diagnostic. Certes, il ne s'agit pas là d'une donnée de spécificité absolue mais sa fidélité la place au premier plan parmi les signes humoraux observés dans l'évolution.

La pneumonie atypique peut donc être considérée aujourd'hui comme un syndrome dû, soit

à un agent étiologique connu, dont l'intervention est authentifiée par une réaction sanguine spécifique, soit à un agent inconnu. Dans ce dernier cas, l'unicité de la cause n'étant pas démontrée, il est possible que plusieurs facteurs puissent isolément ou simultanément intervenir. La présence d'agglutinines froides dans le sérum des malades est alors le seul fait humoral mis régulièrement en évidence. Sur ce fait se fondent de nombreux auteurs qui accordent une véritable autonomie au cadre des pneumonies atypiques primitives.

Dans les dernières années de nombreux travaux leur ont été consacrés. Ceux-ci, publiés pour la plupart en Amérique, ont montré l'extrême fréquence de l'affection dans ce pays, où de vastes épidémies se sont répandues. Les observations européennes sont beaucoup moins nombreuses. Elles ont fait connaître les principaux aspects cliniques et radiologiques ainsi que les bases biologiques du diagnostic. Quelques observations, encore isolées, font état de symptômes inhabituels et apportent leur contribution à la description des formes ou de manifestations rares de la maladie. Parmi celles-ci, les manifestations hématologiques sont encore imparfaitement connues. Quelques publications ont montré qu'elles pouvaient dans certains cas donner à la maladie une allure tout à fait particulière par l'association aux signes respiratoires de signes d'une hémopathie aiguë.

Notre travail a pour but d'apporter une contribution à la connaissance de ces formes hématologiques, par l'étude d'un cas de pneumonie atypique primitive accompagné d'érythroblastose médullaire et sanguine.

Après une étude générale des pneumonies

atypiques, nous exposerons l'observation du cas étudié. Nous analyseron ensuite les travaux antérieurs concernant les manifestations hématologiques des pneumonies atypiques primitives. En conclusion nous situerons notre observation par rapport aux cas connus et formulerons les hypothèses pathogéniques que nos connaissances actuelles permettent de soulever.

Plan

PREMIERE PARTIE : ETUDE GENERALE DES PNEUMONIES ATYPIQUES

CHAPITRE PREMIER. — *Historique.*

CHAPITRE II. — *Etude clinique.*

CHAPITRE III. — *Etude radiologique.*

CHAPITRE IV. — *Anatomie pathologique.*

CHAPITRE V. — *Etiologie - Diagnostic.*

DEUXIEME PARTIE : ETUDE D'UN CAS DE PNEUMONIE ATYPIQUE AVEC REACTION ERYTHROBLASTIQUE

TROISIEME PARTIE : MANIFESTATIONS SANGUINES AU COURS DES PNEUMONIES ATYPIQUES - LE PROBLEME DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE.

QUATRIEME PARTIE : COMMENTAIRES - CONCLUSION.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Historique

En 1938, Reinmann publie dans le « Journal of American Medical Association », une étude sur « les pneumonies atypiques dans les affections des voies respiratoires. » Il envisage le rôle d'un virus filtrable dans leur étiologie. La paternité du terme de pneumonie atypique doit lui être, selon Govaerts, attribuée. Son travail procédait de l'observation d'un certain nombre de cas de pneumonies qui ne pouvaient être incluses dans les catégories déjà déterminées. En particulier, l'influenza ne paraissait pas être en cause et Reinmann orientait ses recherches vers l'isolement d'un agent spécifique de nature encore inconnue.

Le rôle des virus grippaux dans la création des pneumonies est connu depuis longtemps. Déjà, lors de la grande épidémie de 1918, l'attention avait été attirée sur l'absence de bactéries dans certaines pneumonies. Arasmith en 1930, Bowen

en 1935 avaient étudié cliniquement et radiologiquement des cas de pneumonie avec influenza. Goodpasture en 1939, Adam en 1942 purent faire des examens anatomiques et bactériologiques démontrant l'absence de germes usuels. Après Reinmann, les travaux américains se multiplient et les cas sont décrits sous le nom de pneumonie primitive atypique, pneumonie à virus, broncho-pneumonie non bactérienne, pneumonie interstitielle.

La deuxième guerre mondiale permit d'observer ce syndrome avec une grande fréquence dans l'armée américaine. De nombreux cas isolés ou épidémiques firent l'objet d'études et de publications de Van Ravensway, Campbell, Crysler. Ce sont surtout les travaux de la Commission des affections respiratoires aiguës de l'armée américaine qui ont contribué à la connaissance de la maladie. Le terme de pneumonie atypique primitive à virus a été définitivement accrédité.

La découverte en 1943 par Peterson, Ham, Finland d'autoagglutinines froides dans le sérum des malades devait donner une base biologique aux constatations cliniques. Presque en même temps, à la suite des travaux de Hirst (1941), Mac Clelland et Hare (1941), le titrage des anticorps grippaux devint accessible, et prouva que l'influenza pouvait effectivement être en cause dans ces pneumopathies virales.

En 1945, les observations deviennent plus fréquentes en Europe : Angleterre, Belgique, Hollande, Finlande, Italie. En France, des épidémies ont été étudiées par Sedallian, Favre-Gilly à Lyon, Et. Bernard et B. Kreis, J. Marie, Marquezy, Cateigne, Eyquem et Hannoun, Boucher et ses collaborateurs.

CHAPITRE II

Etude clinique

Il est certain aujourd'hui que la pneumonie atypique n'a pas une étiologie univoque et que plusieurs virus peuvent être à son origine. Différents agents du groupe des virus ou des rickettsies peuvent intervenir = grippe, Q fever, ornithopsittacose, etc.

Malgré la disparité étiologique des pneumonies atypiques, il paraît légitime de tenter une étude clinique et radiologique d'ensemble, car des tableaux entièrement identiques peuvent être réalisés dans les divers groupes.

I. — INCUBATION

La durée d'incubation n'a pas encore été nettement définie. On l'évalue à 2 à 3 jours dans les formes légères alors que dans les formes pneumoniques elle est toujours supérieure à 5 jours. Lorsqu'il y a transmission naturelle de personne à personne, on l'estime à 2 ou 3 semaines alors que, par transmission artificielle, telle qu'elle a

été pratiquée par la Commission américaine des affections respiratoires aiguës, on a pu lui attribuer de 7 à 14 jours. Lorsque l'inoculation est pratiquée avec un produit brut, l'incubation dure 7 jours. Elle est plus longue si le produit infectant a été préalablement filtré sur bougie. Van Ravensway donne comme durées extrêmes de 2 à 21 jours. Pour Lépine la durée d'incubation de la forme pneumonique de l'ornithose est habituellement de 6 jours. Julien Marie, Marquezy, Debray, au cours de la récente épidémie à virus grippal A' observée à Paris, n'ont pu assigner d'incubation précise à la pneumopathie, aucune notion de contage n'ayant pu être retenue.

II. — DEBUT

1. — L'éclosion de la maladie est habituellement progressive ; pour les auteurs américains la fréquence de ce mode de début est d'environ 65 %.

Dans les premiers jours un malaise général accompagné d'asthénie et de courbatures s'accentue peu à peu. En même temps, la fièvre monte progressivement en trois à cinq jours jusqu'à 39° ou 40°. Il y a des frissons, de la céphalée et dans certains cas une rhinopharyngite d'intensité variable avec dysphagie, coryza, rougeur conjonctivale. Mais le signe fonctionnel le plus net à cette période est la toux. Sèche, continue ou quinteuse, opiniâtre, coqueluchoïde chez l'enfant, elle est d'une constance remarquable. Horsfall considère que, sans cette toux, le diagnostic est toujours douteux.

2. — Le début brutal a été observé dans certaines épidémies. C'est ce mode initial qui prévalut dans l'épidémie parisienne grippale étudiée par J. Marie, Marquezy et Debray.

Ici l'ascension thermique est brutale, à 39°-40°. Le malaise général avec frissons, est intense. Des signes anormaux trompeurs : céphalée et raideur méningée, douleurs abdominales pseudo appendiculaires, peuvent égarer le diagnostic. La toux est presque toujours un des signes les plus frappants. Elle s'accompagne d'une sensation d'irritation des voies respiratoires supérieures et d'une impression de gêne rétrosternale.

3. — A ce stade, l'examen physique donne peu de signes : rougeur de la gorge, râles crépitants à la fin de l'inspiration. Submatité, souffles ont été observés au début par Dingle, Ferreira. L'examen radiologique montre souvent déjà une image caractéristique lorsque le début a été progressif.

III. — PERIODE D'ETAT

1. — Signes fonctionnels.

A. La toux reste un des éléments primordiaux du tableau clinique. Son intensité peut aller en s'aggravant pendant les premiers jours. Elle se produit alors par quintes exténuantes, ne laissant pas de repos au malade, provoquant des douleurs thoraciques d'origine musculaire et pouvant se compliquer de fractures de côtes. Assez rapidement, elle devient grasse et ramène une expectoration qui reste toujours peu abondante.

B. L'expectoration est muqueuse ou mucopurulente dans 60 % des cas. Elle contient du sang une fois sur cinq.

C. La dyspnée est légère dans la forme régulière. Elle n'est notable que dans les formes d'intensité moyenne et s'accompagne alors de cyanose (Campbell).

D. Quant au point de côté qui marque rarement le début de la maladie, il ne tarde pas à disparaître pour laisser une simple gêne thoracique.

2. — Signes physiques.

Ils ne sont nullement proportionnés à l'intensité des signes fonctionnels. Il est très rare de trouver un foyer de consensation évoquant la pneumonie lobaire, avec matité et souffle tubaire. Les signes sont en général discrets et sans focalisation nette. Il n'y a pas de modification des vibrations vocales. La percussion donne parfois une submatité localisée, au niveau de laquelle le murmure vésiculaire est remplacé par des râles sous crépitants fins ou bulbeux.

Les signes les plus fréquents évoquent une bronchoalvéolite. Ronchus et râles humides à la fin de l'inspiration sont diffus dans les deux champs pulmonaires.

3. — Signes généraux.

A. La fièvre reste modérément élevée dépassant rarement 38°5, pendant une dizaine de jours. Elle se maintient en plateau avant de décroître en lysis en une semaine.

L'accélération du pouls est parallèle.

B. On retrouve à cette période tous les signes généraux de la période de début :

— la céphalée souvent intense et aggravée par les efforts de toux incessants ;

— l'anorexie absolue, accompagnée de constipation ;

— les urines sont rares et foncées, une albuminurie transitoire est parfois rencontrée ;

— une discrète hypertrophie hépato-spléno-

ganglionnaire n'est pas rare. Pour certains auteurs, la rate est palpable et douloureuse dans un tiers des cas.

4. — Signes paracliniques.

A) *Examen des crachats :*

L'étude cyto-bactériologique des crachats donne des résultats assez banaux. Le crachat est muco-purulent quelquefois injecté de sang. Il contient à la fois des polynucléaires et des mononucléaires, la prédominance pouvant aller soit aux uns, soit aux autres. La flore bactérienne, comme celle des sécrétions obtenues par bronchoscopie chez des volontaires se modifie rarement en cours d'évolution. Ce sont des germes courants des voies aériennes supérieures, micrococus catarrhalis, streptocoque viridans, bacille de Pfeiffer, staphylocoques blancs et dorés pneumocoques de diverses races, streptocoque hémolytiques. Il n'y a rien là de spécifique.

On sait par ailleurs que le virus causal est présent dans l'expectoration, comme l'ont montré les expériences d'Eaton et que Thomas pensait pouvoir attribuer la maladie à un streptocoque hémolytique spécial MG présent dans les voies respiratoires.

La recherche du bacille de Koch s'est toujours montrée négative.

B) *Hémoculture.*

Les cultures ne donnent jamais de résultat positif, quelque soit la période de la maladie.

C) *Examen hématologique :*

Numération globulaire.

Le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine restent normaux sauf cependant dans les formes de particulière gravité ou de durée prolongée.

Les leucocytes sont aussi en nombre sensiblement normal,, parfois au-dessous de la normale. Dans cet état infectieux, souvent hautement fébrile, on peut donc parler de leucopénie relative. Rappelons que ce signe avait frappé les premiers auteurs américains et que Maxfield avait proposé le nom de « pneumonie atypique avec leucopénie ».

Formule leucocytaire.

Elle dénote le plus souvent une tendance légère à la mononucléose. Les éosinophiles ne disparaissent pas. La pneumonie expérimentale des volontaires n'a donné dans le sang aucune modification intéressante.

D) *Dosages chimiques :*

Dans le sang le taux des protéines est normal, de même celui des chlorures et des acides aminés, contrairement à ce qu'il se produit dans la pneumonie franche.

Comme corollaire, la vitesse de sédimentation globulaire n'est jamais fortement accélérée, ne dépassant pas 30 mm. dans la première heure.

Le taux de prothrombine, l'indice ictérique du sérum sont normaux.

IV. — EVOLUTION

La température tombe au bout de cinq à dix jours. Elle est le signe dont la disparition est le plus précoce, en même temps que la dyspnée.

Les signes stéthacoustiques sont beaucoup plus lents à s'effacer et peuvent persister, amoindris, jusqu'au quarantième jour. Les rechutes sont possibles, surtout si le lever est trop précoce.

La terminaison favorable est la règle et le pronostic est excellent. Pour Van Ravensway, le taux de mortalité est de 0,4 %. Les travaux de la commission américaine de l'armée font ressortir une mortalité inférieure à 1/1.000e. La maladie doit donc être considérée comme des plus bénignes. Le collapsus cardio-vasculaire est le mode de terminaison des formes mortelles.

Un caractère important est l'insensibilité au traitement par la pénicilline et la streptomycine, alors que l'auréomycine a souvent une efficacité très nette.

CHAPITRE III

Etude radiologique

I. — GENERALITES

La radiologie des P. A. occupe une place de premier plan dans leur étude. Dans de très nombreux cas, en effet, les données radiologiques sont bien plus évocatrices que l'analyse d'un contexte clinique assez banal. Ces examens radiologiques systématiques ont mis en évidence des images anormales devant des formes cliniquement très frustes, décrites par certains auteurs américains sous le nom populaire de « common cold ».

Le point le plus frappant est le contraste entre la constante et l'importance des anomalies radiologiques et la discrétion des signes physiques. Ce contraste est un élément important du diagnostic.

Les images radiographiques sont très variées ; elles ont cependant des caractères communs : leur faible densité, leur aspect non homogène, irrégulier, trabéculaire ou réticulaire avec des stries opaques ou des taches floconneuses

ramifiées. Parmi les travaux américains les plus importants sur ce sujet sont ceux de Crysler, Campbell et ses collaborateurs, Leven et Sterman, Stein et Kresky. Citons les publications françaises de Ṣédallian, Favre-Gilly, de Boucher et ses collaborateurs, faisant état des cas observés dans la région lyonnaise. Des faits analogues avaient déjà été signalés dans la thèse de Gourdou.

II. — PERIODE DE DEBUT

Les images radiologiques sont extrêmement précoces. En milieu épidémique, des examens systématiques l'ont montré. Selon Dingle, l'on constate que les rayons X révèlent une lésion pulmonaire dans 80 % des cas, les deux premiers jours de la maladie, alors que les symtômes physiques sont au même moment inexistants dans les deux tiers des cas.

Les images initiales ont été décrites comme : élargissement hilaire non ganglionnaire, accentuation de la trame en pinceaux progressant à partir du hile.

III. — PERIODE D'ETAT

On rencontre deux types principaux d'images radiologiques :

1. *Images hilaires.* — Il s'agit d'un élargissement de l'ombre hilaire, s'avançant dans l'aire pulmonaire, avec une forme irrégulièrement cyclique d'où rayonnent des pinceaux. Elles s'observent seules dans 13 % des cas.

2. *Images distales.* — Le plus souvent elles ne sont pas séparées du hile et réalisent l'aspect décrit par Glangman sous le nom de « pneumonie hilifuge ».

Ce sont des travées faiblement opaques parties du hile et irradiant plus ou moins loin dans un champ ou dans les deux. Leur siège est généralement moyen ou basal, interhilophrénique. J. Marie, Marquezy et Debray ont souligné l'analogie avec les opacités du poumon coquelucheux.

Des parties mouchetées ou pommelées s'emmêlent à ces images de tramite, dont la distribution éparse défie toute systématisation.

De fines mouchetures associées à un aspect réticulé peuvent se présenter comme une miliaire généralisée. A ces images disséminées s'opposent les images confluentes. Parfois il s'agit de noyaux de contour floconneux ayant toujours une densité modérée, et laissant deviner la texture épaissie de la trame. Parfois les opacités épousent une forme nettement limitée et les clichés de profil leur assignent une topographie zonaire précise. Le lobe inférieur droit dans son segment dorsal est le plus souvent atteint (80 % des cas pour Crysler). Le lobe supérieur est exceptionnellement intéressé par une expansion fasciculée latéro-trachéale vers l'apex.

La nature de ces diverses opacités a suscité plusieurs interprétations.

Les images tramaires et réticulaires sont nommées par Sédallian et Favre-Gilly « tramite avec périlobulite ».

La maladie elle-même a été décrite sous le nom de pneumonie interstitielle, ce qui souligne le siège péribronchiolaire et septal de l'infiltration inflammatoire.

Quant aux opacités parenchymateuses, il est probable qu'elles sont à la fois exsudatives et atélectasiques.

Les images basales s'accompagnent souvent d'attraction médiastinale ou diaphragmatique lors-

que leur étendue est importante. Les opacités d'aspect pommelé sont interprêtées par Campbell Leven comme une forme lobulaire d'atélectasie. Parker soutient la possibilité d'une avéolite initiale.

Au cours de la période d'état, la modification des images de fait toujours dans le sens d'une accentuation = confluence d'images séparées, apparition d'images nouvelles.

D'après Reinmann, il y a habituellement corrélation étroite entre la gravité de la maladie et l'aspect radiologique, mais les exceptions sont fréquentes. En particulier le syndrome radiologique peut être très accusé alors que la maladie est bénigne, voire inapparente. Stewart en trouve 42 cas dépourvus de tout contexte clinique, lors de l'examen systématique de 19.000 recrues.

IV. — PERIODE DE REGRESSION

Le décollage entre la sédation des signes cliniques et la nettoyage radiologique est ici observé comme dans la plupart des pneumopathies infectieuses communes.

Vers la deuxième semaine se produit le début de la régression. Celle-ci se poursuit jusqu'au trentième jour et au delà, suivant une marche centripète. L'accentuation de la trame et la surcharge hilaire sont les derniers signes.

Pour Dingle, dans 20 % des cas, il persiste des signes stéthacoustiques alors que les signes radiologiques ont disparu. Au cours de la phase de régression, deux types particuliers d'images peuveut être observées. Les images pseudo-cavitaires dont la fugacité permet d'éliminer la tuberculose ou l'abcès du poumon et les images bronchecta-

siques mises en évidence par la bronchographie lipiodolée. Elles sont elles aussi régressives et s'apparentent aux dilatations fonctionnelles des coquelucheux.

Cette évolution régressive d'images pulmonaires parfois très importantes, apparente le syndrome radiologique des P. A. aux infiltrats labiles du poumon.

CHAPITRE IV

Anatomie pathologique

Nos connaissances proviennent des protocoles d'autopsie et des examens histologiques pratiqués par Adam, Campbell, Strong et Gries, Perrome et Wright et surtout Golden qui a étudié 42 cas au Laboratoire Central de l'armée américaine.

Macroscopiquement, le poumon est lourd et on y remarque des zones congestives roses ou hémorragiques, des taches blanchâtres qui représentent des ectasies bronchiolaires et irrégulièrement de l'œdème et de l'emphysème. La plèvre est lisse, transparente. Les ganglions lymphatiques sont généralement hypertrophiés.

A la coupe, la tranche pulmonaire montre des segments normalement aérés, crépitants, alternant avec des portions compactes. Autour des sections bronchiques on trouve des zones hémorragiques. La pression fait sourdre des petites bronches en exsudat purulent et rosé dans lequel l'examen cytologique met en évidence des cellules épithéliales, des lymphocytes, des hématies et sur-

tout des cellules mononucléaires ; les polynucléaires sont rares.

La muqueuse des grosses bronches est œdémateuse. Son épithélium desquame précocément. Il n'y a pas d'obstruction de leur lumière.

C'est au niveau des bronchioles et du tissu intersticiel que se trouvent les signes inflammatoires les plus manifestes. Les bronchioles sont souvent dilatées. Leur paroi est infiltrée de mononucléaires, d'hématies et de plasmocytes. Dans leur lumière se trouve un exsudat riche en cellules desquamées et en mononucléaires.

L'infiltration mononucléée s'étend au tissu péribronchiolaire et aux septa, se propage le long des axes de soutien et réalise « l'interstitial pneumonitis ».

Souvent les alvéoles sont vides d'air et contiennent un exsudat composé aussi de mononucléaires mais pas de fibrine.

Au total la lésion essentielle est une infiltration œdémateuse avec mononucléaires au niveau des bronchioles, du tissu interstitiel péribronchiolaire et de territoires alvéolaires limités ; l'alvéolite exsudative est associée très souvent à un collapsus atélectasique.

On ne rencontre jamais de lésions semblables à celles de la pneumonie lobaire aiguë ou de la broncho-pneumonie.

CHAPITRE V

Etiologie - Diagnostic

Les pneumonies atypiques n'ont pas été jusqu'à maintenant considérées comme des affections communes du moins en Europe. Depuis quelques années seulement, elles y ont conquis droit de cité et leur diagnostic est posé avec une fréquence qui s'accroît sans cesse. Il est hors de doute que cette floraison nouvelle est due à une connaissance plus précise de faits dont les observations anciennes sont innombrables.

Les « épisodes grippaux » avec signes respiratoires sont la monnaie courante de la pathologie. De quelle agression des faits si banaux sont-ils l'extériorisation ? A quelles lésions anatomiques correspondent-ils ? Il nous est aujourd'hui possible de répondre, au moins partiellement à ces questions.

La radiologie, la bactériologie, les moyens thérapeutiques puissants employés aujourd'hui nous permettent de séparer des grandes pneumopathies classiques, microbiennes, les P. A. dont

notre étude générale a tenté d'esquisser le tableau.

C'est ainsi qu'actuellement, en présence d'une pneumopathie aiguë dont le bilan clinique et radiologique ne permet pas de conclure à une pneumonie franche, une bronchopneumonie, une suppuration pulmonaire ou un infractus, on doit, surtout lorsque la thérapeutique antibiotique par la pénicilline et la streptomycine restent sans résultat, s'orienter vers la recherche d'une infection à virus et faire pratiquer les réactions spécifiques. Plusieurs causes sont maintenant connues et peuvent être identifiées par ces réactions.

Les plus importantes sont : la grippe, la Q fever, l'ornitho-psittacose. Accessoirement, par leur faible fréquence interviennent : la lymphogranulomatose bénigne, la chorioméningite lymphocytaire d'Armstrong, la mononucléose infectieuse.

I. — LA GRIPPE

Son intervention est prouvée par la positivité de la réaction de Hirst. Le principe en est le suivant : les anticorps présents dans le sérum des malades atteints de la grippe inhibent l'agglutination d'hématies de poule par l'antigène grippal en cause.

Cette réaction est spécifique. Elle est qualitative, permettant de préciser le type antigénique du virus : type A, A', B. Elle est aussi quantitative : le titrage des anticorps inhibiteurs effectué à plusieurs reprises pendant l'évolution contrôle l'accroissement important du titre au cours de la maladie, sa diminution dans les jours qui suivent.

Le taux maximum est obtenu vers le quinzième jour.

Eaton, Van Herick et Meiklejohn, — Cateigne, Eyquem et Hammoun ont trouvé des réactions positives chez leurs malades.

La fréquence de l'étiologie grippale est diversement appréciée suivant les auteurs et paraît bien être notablement différente d'un pays à l'autre. Eaton, en Amérique, estime que 19 % seulement des P. A. sont dues aux virus de l'influenza. J. Marie, Marquezy et Debray considèrent par contre que la grippe est actuellement à Paris la cause la plus fréquente de ces syndromes respiratoires.

II. — FIEVRE DU QUEENSLAND (Q fever)

Découverte par Dayer, Bengston en Australie, en 1937, elle est due à Rickettsia Burneti et présente une grande analogie avec les affections à virus. Son identification biologique a été réalisée depuis en divers pays d'Europe, en présence d'un tableau clinique de pneumonie atypique.

L'intradermoréaction, la réaction de déviation de complément avec un antigène spécial, la réaction de séroagglutination suivant la méthode de Giroud doivent être employées. Il faut les pratiquer au moins à deux reprises au cours de la maladie, une augmentation du taux des anticorps étant seule significative.

L'inoculation du sang ou des crachats au cobaye, à la période initiale est positive.

Seuls quelques rares cas ont été rapportés dans le bassin méditerranéen. Mais il semble prématuré de conclure à la réelle rareté de l'affection car les tests biologiques ne sont pas entrés dans la pratique courante.

III. — MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

Des syndromes radiocliniques analogues aux pneumonies atypiques ont été observés chez des sujets présentant une réaction de Paul et Bunnel positive (Duroux). Mais la part de cette étiologie paraît assez modeste. Les complications respiratoires de la mononucléose infectieuse sont en tout cas considérées comme très rares.

IV. — ORNITHOSE - PSITTACOSE

Beaucoup plus important paraît le rôle des maladies à virus de ce groupe. A la suite des travaux de Karl Meyer et de Smadel on envisage sous le nom d'ornithose les manifestations provoquées chez l'homme par des virus aviaires de différentes origines. Ces virus présentent une étroite parenté immunologique avec celui de la psittacose et sont décelables par une réaction de déviation de complément pratiquée sur deux échantillons précoce et tardif du sérum du malade.

Cette étiologie a été retrouvée récemment en France par P. Lépine et M^lle^ Sautter.

Dans le même groupe se rangent les virus de la maladie de Nicolas et Favre (lymphogranulomatose bénigne) et de la conjonctivo-uréthrite à virus (syndrome de Reiter) qui ont pu être mis en évidence dans certains cas.

V. — CHORIO MENINGITE LYMPHOCYTAIRE D'ARMSTRONG

Lépine, Mollaret et Kreis ont montré que cette affection ne revêt qu'exceptionnellement la forme méningée et que le plus souvent son évolution est celle d'une pn atypique.

La réaction de déviation de complément permet le diagnostic. Cependant cette étiologie est restée relativement rare.

VI. — PNEUMONIE ATYPIQUE PRIMITIVE DE CAUSE INCONNUE

Les diverses causes précédentes mises à part, il reste un groupe de pneumonies atypiques d'étiologie inconnue. Depuis les travaux américains on admet que c'est numériquement le plus important. La nature infectieuse de la maladie est attestée par des épreuves expérimentales. La Commission des affections respiratoires aiguës réalisa, au cours de la dernière guerre (1943-1945), une série d'expériences démonstratives d'inoculation à des volontaires. Les produits infectants proviennent de crachats ou de lavages de gorge. Ils sont transmis aux sujets en expérience par les voies respiratoires (pulvérisation), soit bruts, soit après ultrafiltration, soit après passage à l'autoclave. Chez 60 récepteurs apparut un tableau de pneumonie atypique. La proportion de malades fut de 78 % chez les sujets infectés avec les produits bruts ou filtrés. Elle fut nulle dans le troisième groupe. L'agent est tué par la chaleur. Il est ultra filtrable, il s'agit donc probablement d'un virus.

De nombreuses recherches lui ont été consacrées par Reinman, Horsfall, Eaton et Dingle, Thomas, Monroe. Jusqu'ici il n'a pas été possible d'identifier un germe indiscutable. Virus AP de Eaton, streptocoque non hémolytique 344 de Thomas, Illinois-virus ont été tour à tour isolés à partir de malades atteints de pneumonie atypique, cultivés sur chorioallantoïde de poulet et considérés comme spécifiques de la maladie.

L'inoculation à différents animaux de laboratoire a montré la sensibilité élective du « cotton-rat », mais ces expériences sont critiquables en raison de la fragilité de l'animal.

Les travaux ne permettent pas de conclusion d'ensemble et appellent d'autres recherches.

L'identification de la pneumonie atypique primitive repose donc actuellement d'une part sur la négativité des réactions spécifiques des maladies connues, d'autre part sur la présence d'agglutinines froides dans le sérum.

La technique de la réaction a été mise au point sur les recherches de Finland, Peterson, Ham, Savonen, et par Eyquem, Cateigne et Hannoun en France.

Le sang prélevé par ponction veineuse doit parvenir au laboratoire avant la cinquième heure et être centrifugé à 37°.

Les hématies du sujet (auto-agglutination) et des hématies du groupe 0 (isoagglutination) sont préalablement lavées et leur non-coagulation spontanée est vérifiée.

Elles sont mises en présence d'échelles de dilution du sérum du malade et le titrage de l'agglutination se fait après un séjour de 18 heures à la glacière, à 3°.

L'agglutination disparaît à 37°.

Chez le sujet sain, la réaction est en règle négative. Rarement l'agglutination atteint le taux de 1/64e.

Dans la pneumonie atypique primitive, les taux élevés d'agglutinine s'observent dans 65 % des cas.

Dans la pneumonie à virus grippal, la réaction peut être positive en même temps que la réaction de Hirst.

Elle est négative dans la Q fever et l'ornithopsittacose.

La réaction n'est pas spécifique et diverses affections générales ou extrapulmonaires peuvent donner un taux d'agglutinines élevé = scarlatine, oreillons, rougeole, cirrhoses, Kala-azar et surtout l'anémie hémolytique sur laquelle nous reviendrons.

Les pneumopathies aiguës bactériennes et la tuberculose donnent une réponse positive dans 9 % des cas.

L'agglutination a froid des hématies ne peut être considérée comme un signe de valeur que si le taux est suffisamment élevé et surtout si l'évolution de ce taux au cours de la maladie est parallèle à l'évolution clinique.

DEUXIÈME PARTIE

Etude d'un cas de Pneumonie Atypique avec Réaction type Erythro-Blastose

Dans la deuxième partie de ce travail nous rapporterons l'observation originale d'un cas de pneumonie atypique primitive avec réaction érythroblastique sanguine et médullaire. Les manifestations générales, pulmonaires et hématologiques ont évolué parallèlement vers la guérison.

Observation

Mme M.-Rose, 39 ans, cultivatrice, est admise, le 8 mai 1950, dans le service de Médecine de l'Hôtel-Dieu pour pneumopathie aiguë avec dyspnée alarmante et cyanose ayant résisté au traitement antibiotique.

Les antécédents héréditaires et collatéraux de la malade ne révèlent rien de notable.

Mariée à 20 ans, elle a fait quatre fausses couches

successives de 3 mois et demi. Il n'y a pas eu de traitement antisyphilitique et la spécificité n'a jamais été mise en évidence.

La maladie actuelle a commencé, vers le 25 avril 1950, par une sensation d'asthénie, de l'anorexie et surtout une toux pénible. Pas de point douloureux thoracique. Une asthénie très importante oblige la malade à s'aliter.

Le 28 avril, le médecin traitant, le Dr Bergraser, constate la présence de quelques râles de bronchite ; la température est à 38°5.

Un traitement banal de trachéobronchite saisonnière est institué.

Cependant le tableau s'aggrave. La température s'élève jusqu'à 39°5. La toux est opiniâtre. Elle ramène une expectoration blanchâtre, épaisse, non purulente, assez rare. La dyspnée apparaît et s'accentue les jours suivants.

Le 1er mai, la température est à 40°, le pouls à 110, la dyspnée est alarmante, elle s'accompagne de cyanose. Il y a une majoration nette des signes auscultatoires de début : des râles de bronchite sont disséminés dans les deux hémithorax. De plus, on trouve quelques signes alvéolaires groupés aux bases : râles sous-crépitants et un léger souffle inspiratoire.

Devant un tel tableau, le diagnostic de bronchopneumonie est envisagé et un traitement comprenant 800.000 U/j. de pénicilline et 2 gr./j. de streptomycine est prescrit en même temps que des tonicardiaques. La malade ne reçoit pas de sulfamides.

Un examen bactériologique montre l'absence de bacille tuberculeux dans l'expectoration.

Malgré le traitement antibiotique il n'y a pas d'amélioration sensible dans les jours qui suivent. La température baisse un peu et oscille faiblement autour de 38°5. Mais la dyspnée et la cyanose restent toujours très marquées, la toux est incessante. La malade est profondément abattue.

Devant cette évolution atypique, la malade est adressée à l'hôpital pour examens complémentaires et traitement.

Le 8 mai, à l'entrée, soit 12 jours après le début de la maladie, on constate l'importance de la toux, de la dyspnée, de la cyanose qui s'associe à une pâleur marquée du visage.

La température est à 38°5, le pouls bat à 130. La T. A. est à 14 1/2-10.

On est frappé de ne pas trouver à l'auscultation les signes attendus devant un tel tableau fonctionnel.

De nombreux râles sibilants sont diffus dans les deux poumons. A la base droite, existe une zone de submatité avec des râles sous-crépitants inspiratoires mais sans souffle.

L'examen radiographique montre l'absence d'image broncho-pneumonique. Le hile droit est nettement élargi et majoré. Dans les deux champs pulmonaires, la trame est fortement accentuée. Du côté droit, une travée faiblement opaque se détache du hile et s'étale en large éventail vers l'hémicoupole diaphragmatique. Cette image n'est pas homogène et contient des zones irrégulièrement arrondies de transparence normale. Deux travées plus discrètes se détachent du hile vers la paroi axillaire et vers l'apex. La transparence générale du champ droit est nettement diminuée.

Une description plus précise de cette image, pourtant franchement anormale, est difficile tant elle est peu systématisée. On a l'impression d'un élargissement généralisé mais irrégulier des travées bronchovasculaires.

Les autres données de l'examen clinique sont négatives : le foie et la rate sont de volume normal. Il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire ni de signe neurologique. Aucun signe de défaillance cardio-vasculaire, pas d'éruption cutanée ou muqueuse.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Urines — ni sucre, ni albumine — présence de quelques hématies dans le culot de centrifugation.

Urée sanguine : 0,38 gr./litre.

Examen des crachats : pas de B K.

Cut. R. = négative.

B. W. = négatif.

Examen hématologique. — Numération globulaire :

Leucocytes : 6.100.

Hématies : 4.520.000.

Hémoglobine : 92 %.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	72
Polynucléaires eosinophiles	2

Lymphocytes	10
Moyens mono.	3
Monocytes	7
Plasmocytes	1
Normoblastes	5

Anisocytose - Polychromatophilie - Erythroblastes orthochromatiques et polychromatophiles.

La présence inattendue dans le sang de cette malade de normoblastes traduisant une activité hématopoïétique très vive devait inciter à pratiquer un examen de la moelle sternale. Le Myelogramme, en date du 11 mai 1950, donne les résultats suivants :

Proerythrobastes	2	
Erythroblastes basophiles	6	
Normoblastes polychromatophiles et orthochromatiques	66,6 + 0,4	en mitose
Promyelocytes	0,4	
Myelocytes neutrophiles	4	
Metamyelocytes	4	
Polynucléaires neutrophiles	14	
— éosinophiles	0,4	
Lymphocytes	2,2	

Dès son entrée, la malade a reçu un traitement par la pénicilline (800.000 U/j.) et la streptomycine (1 gr./j.). Ce traitement ne change en rien l'évolution de la courbe thermique qui, pendant 7 jours, reste en plateau autour de 38°5. Il sera interrompu le 18 mai.

Devant l'inefficacité des antibiotiques, la discordance entre la symptomatologie fonctionnelle intense et les signes auscultatoires et radiologiques peu accusés, l'absence de polynucléose sanguine, on envisage l'éventualité d'une pneumonie atypique à virus.

La recherche des agglutinines froides (13-5-1950) devait confirmer cette hypothèse. Auto-agglutination et isoagglutination se produisaient à froid au taux relativement élevé de 1/320e.

Une lente défervescence s'amorce à partir du 16 mai ; la température tombe chaque jour de 1/10e de degré et atteint 37°4 au matin du 25 mai, soit un mois après le début de la maladie. Le pouls suit une courbe régulièrement parallèle. En même temps, les signes fonctionnels s'atténuent et disparaissent complètement vers le 22 mai. L'état général de la malade s'est dans l'intervalle notable-

ment amélioré et quelques râles bronchiques sibilants sont la seule moisson de l'examen clinique au moment ou la malade quitte le service le 28 mai.

Un nouvel examen hématologique et médullaire a donné, le 23 mai, les résultats suivants :

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	63
— éosinophiles	10
— basophiles	1
Lymphocytes	6
Monocytes	2
Normoblastes orthochromatiques	18 %

Myelogramme :

Erythroblastes basophiles	2,5
Normoblastes polychromatophiles et orthochromatiques	53
Promyelocytes	2,5
Myelocytes	2,5
Metamyelocytes	2
Polynucléaires neutrophiles	32
— eosinophiles	5,5

La malade est revue dans le service deux mois plus tard.

L'image radiologique pulmonaire est normale. Il n'y a aucune anomalie sanguine ni médullaire.

Elle est en bonne santé apparente, le 8 février 1951.

En résumé, nous avons observé chez une femme de 35 ans l'évolution d'une pneumopathie aiguë caractérisée par : un début progressif, des troubles fonctionnels respiratoires intenses contrastant avec des signes physiques discrets et une image radiologique atypique. L'absence d'hyperleucocytose, la non sensibilité à la thérapeutique par la péniciline et la streptomycine associées, surtout la présence dans le sérum de la malade d'agglutinines froides à un taux élevé, ont permis de porter le diagnostic de pneumonie atypique à virus. L'examen a mis en évidence l'existence d'une erythroblastose sanguine et médullaire qui a évolué vers la régression complète constatée quelques semaines après la fin de la maladie.

TROISIÈME PARTIE

Manifestations sanguines au cours des Pneumonies Atipiques

Le problème de l'Anémie hémolytique

L'intense hypergénèse érythroblastique observée au cours de l'évolution du cas de pneumonie atypique primitive que nous venons de rapporter place l'affection dans le cadre des maladies à détermination hématologique. Elle nous incite à l'étude des travaux consacrés à cet aspect inattendu d'une maladie pulmonaire mais aussi générale.

A propos de la symptomatologie générale, nous avons fait état de deux signes sanguins de constatation normale au cours de la maladie. Ce sont la leucopénie d'une part, la mononucléose d'autre part. Ils sont assez fidèles mais n'occupent dans le tableau que la place d'un symptôme et ne donnent pas de caractère particulier à l'évolution.

C'est l'anémie hémolytique qui est la complication sanguine la plus fréquente signalée dans la

pneumonie atypique. Des observations en ont été rappportées par Antona, Colmers et Snavely, Ginsberg, Borda.

Cette complication survient à la période d'état de la maladie ou au moment de la défervescence clinique. Dans ce cas, le taux d'agglutination froide demeure élevé ; selon Eyquem, Cateigne et Hannoun ce taux doit faire prévoir la complication et pratiquer un examen hématologique.

Le tableau réalisé alors comprend la reprise de la fièvre avec asthénie, céphalée, l'apparition d'une pâleur marquée des téguments et l'hypertrophie splénique.

L'anémie est très importante, souvent au-dessous de 2 millions. L'hémoglobine subit une chute parallèle.

Mais en même temps, on constate des signes de régénération sanguine : hyperleucocytose souvent très élevée et d'allure leucémique. Il en était ainsi dans les observations d'Antona et de Borda. Il est permis de parler de réaction leucémoïde devant ces taux leucocytaires atteignant ou dépassant 60.000 éléments par mm3. Le myélogramme montre une hyperplasie modérée ou importante de l'érythro et de la leucopoïèse.

L'ictère n'est pas constant mais l'urobiline est toujours présente dans les urines. Le taux de bilirubine est augmenté dans le sang. On a parfois observé de l'hémoglobinurie ou de la porphyrinurie (Antona). Enfin, la résistance globulaire n'est pas modifiée.

L'évolution est rarement mortelle. Dans la règle, elle se fait vers la guérison sous l'influence des transfusions sanguines.

Le mécanisme de cette complication est

encore imprécis. On sait qu'une anémie hémolytique aiguë peut s'observer à la suite d'intoxications diverses, accidentelles ou médicamenteuses : hydrogène arsénié, venins, sulfamides, extrait de fougère mâle, dérivés arsenicaux sont les toxiques les plus courants. Elle est une des manifestations du favisme. Essentielle, elle s'identifie à la maladie de Lederer-Brill. Le tableau de cette affection est très voisin de la complication post-pneumonique.

Après quelques symptômes prodromiques : fébricule, asthénie, anorexie pendant 2 à 6 jours, s'installent brusquement fièvre élevée, céphalée, abattement, douleurs abdominales. Les téguments sont blafards ou subictériques. La rate est modérément hypertrophiée. La T. A. est basse. Au cœur peut s'entendre un bruit de galop, un souffle anémique. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Les renseignements fondamentaux sont fournis par le laboratoire. L'anémie est très importante, l'hémoglobinérie basse. Le taux des leucocytes est par contre très élevé. On trouve des signes de régénération sanguine très active : réticulocytose, anisocytose, polychromatophilie, érythroblastose. Le myelogramme confirme l'hyperplasie normoblastique.

La bilirubine indirecte est augmentée. La résistance globulaire est souvent normale.

Des formes particulières de la maladie peuvent donner : une hémoglobinurie, un syndrome hémorragipare. Certaines s'accompagnent de leucopénie.

La maladie de Lederer Brill est donc dans sa symptomatologie étroitement analogue à l'anémie hémolytique compliquant la pneumonie atypique

primitive. Elle l'est aussi dans son évolution favorablement influencée par les transfusions sanguines. Existe-t-il une analogie plus intime entre ces faits ?

Est-il possible de pénétrer plus avant dans la pathogénie de ces états hémolytiques ?

Il semble que la connaissance des agglutinines froides le permette. On a pu en effet constater que les agglutinines froides étaient présentes dans la maladie de Lederer-Brill (Demeshek), dans des anémies hémolytiques aiguës dues aux sulfamides (Antopol, Applebaum et Goldmann), au même titre que dans les pneumonies atypiques à virus. L'agglutinine froide pourrait donc être considérée comme le témoin d'une agression hémolysante non spécifique, l'auto-agglutination étant le premier terme de l'hémolyse. Elle pourrait être réalisée soit par des agents toxiques divers, soit par des agents inconnus de la maladie de Lederer-Brill et de la pneumonie atypique primitive.

Il n'est pas impossible que ces deux affections soient apparentées. Après une revue de la littérature concernant les anémies hémolytiques acquises, Eyquem, Cateigne et Hannoun constatent qu'environ 50 % des cas décrits ont été précédés immédiatement d'une pneumonie atypique. Celle-ci occupe donc semble-t-il une place prépondérante dans l'étiologie et il est permis d'affirmer que les rapports entre l'auto-agglutination froide de l'hémolyse sont très étroits. Notre ignorance actuelle des causes ou de la cause de la pneumonie atypique ne permet pas d'aller au delà de cette constatation.

Les relations existant entre l'auto-agglutination in vivo et les agglutinines froides dont la présence est décelée au laboratoire restent à préci-

ser. Le virus qui est vraisemblablement en cause dans la pneumonie atypique et dont les agglutinines froides seraient le témoin sérologique, peut-il aussi entraîner une agglutination in vivo ? L'hémolyse est-elle due à une action directe du virus sur les globules ? Ce sont là des questions encore sans réponse.

QUATRIÈME PARTIE

Commentaires - Conclusions

L'érythroblastose sanguine et médullaire constatée chez la malade dont nous avons rapporté l'observation, permet-elle de rapprocher ce cas des anémies hémolytiques qui compliquent si fréquemment les pneumonies atypiques ? L'hypergenèse érythropoïétique est en effet un des signes essentiels des anémies hémolytiques aiguës ; elle s'observe aussi bien dans les intoxications hémolysantes que dans la maladie de Lederer, dont la cause nous échappe. Cependant, elle est loin de représenter à elle seule toute la symptomatologie : l'anémie intense, la splénomégalie et souvent l'hyperleucocytose, sont aussi au premier plan.

Notre malade n'a jamais présenté ces dernières manifestations. L'érythroblastose ne s'associait chez elle qu'à une anémie très modérée : 4.520.000 globules rouges par mm3. La rate n'a jamais été hypertrophiée. Le taux des leucocytes était plutôt bas. Seule une prolifération intense de la série normoblastique venait témoigner d'un

bouleversement de l'hématopoïèse, contemporain de la maladie.

Pour expliquer cette symptomatologie particulière, deux explications peuvent être proposées.

En premier lieu, on peut tenter de rattacher le cas actuel aux faits connus d'anémie hémolytique post-pneumonique. Il faut admettre alors qu'il y a une dissociation des symptômes, l'érythroblastose persistant seule. Une hémolyse très discrète peut être compensée par une réaction érythropoïétique intense, comme celle que présentait notre malade. Dans ce cas, la déperdition globulaire est équlibrée par l'apport d'éléments cellulaires néoformés et l'anémie n'apparaît pas.

Ce mécanisme physio-pathologique est cependant assez improbable. En effet toutes les publications antérieures, concernant les complications hémolytiques des pneumonies atypiques, font état de chutes globulaires considérables. Des transfusions sanguines ont été très souvent nécessaires pour rétablir l'équilibre globulaire. Il est d'autre part difficile d'admettre que le système hémopoïétique peut répondre d'emblée en neutralisant les effets de l'agression hémolysante.

La deuxième explication ne fait pas appel à l'hémolyse. Elle attribue au virus lui-même la prolifération érythroblastique par trouble de « l'équilibre fonctionnel de la moelle hémopoïétique ».

Or, cet équilibre est « déterminé par l'équilibre du plasma sanguin » (Abrami). Celui-ci serait rompu par l'agression virale et la présence d'agglutinines anormales. Mais ce n'est là qu'une hypothèse et nous ne savons rien de l'action possible des agglutinines froides sur la moelle osseuse.

Des travaux ultérieurs éclaireront peut-être ce problème des incidentes sanguines des infections à virus.

A l'occasion d'une observation de pneumonie atypique primitive avec présence d'agglutinines froides dans le sérum et réaction érythroblastique sanguine et médullaire, nous avons étudié :

1. Le cadre des pneumonies atypiques : syndrome clinique et radiologique dû à des infections virales diverses et dont la liste n'est vraisemblablement pas close.

2. Les épreuves biologiques qui permettent d'identifier les diverses formes étiologiques. Parmi ces épreuves, la recherche des agglutinines froides est d'une grande importance.

3. Les complications sanguines au premier rang desquelles se placent les anémies hémolytiques.

Le mécanisme physiopathologique de ces manifestations n'est pas connu mais soulève d'intéressants problèmes sur les relations de l'agglutination et de l'hémolyse.

4. Signification de l'érythroblastose dans le cas étudié : traduction d'un état hémolytique fruste ou réaction hyperplasique de la moelle à une agression virale.

Vu : *Le Président de Thèse,*
MÉRIEL

Vu :
Le Doyen,
LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 17 avril 1951

Le Recteur.
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

P. Abrami. — L'équilibre cytologique de la moelle osseuse. *Le sang,* 1943, tome 15, p. 315.

Antona. — Pneumonie atypique primitive avec grande auto-hémo-agglutination, syndrome leucocytique, crise porphyrinurique et réaction leucémique. *Riforma Médica,* n°s 15-16 1947, pp. 181-183.

Adams-Staveley Rolleston-Henley-Gauchey. — Pneumonie primaire atypique. *British Médical Journal,* Londres, n° 4.441, 16 février 1946, pp. 227-231.

Et. Bernard et B. Kreis. — Pneumonie atypique primitive d'étiologie inconnue et infiltrats lobiles. *Revue de la Tuberculose,* t. 10, n°s 9-10 1946, pp. 564-567.

J. Bernard. — Maladies du sang, Flammarion.

P. de Besse. — Etude synthétique de la pneumonie atypique primitive. *Thèse,* Paris, n° 555, 1947.

K. Besterman-W. Bridgen. — Anémie hémolytique : complication de pneumonie à virus. *Thoral,* 4-3 sept. 1949, pp. 134-137.

S. Borda. — Pneumonie à virus avec manifestations cliniques inhabituelles. *Minerva Médica,* 1, 27, 2 juin 1949, pp. 851-857.

H. Boucher, Bertein, Prat, François et Philippon. — Contribution à l'étude radiologique de la pneumonie atypique primitive. *La Presse médicale* n° 61, 4 oct. 1950, pp. 1084-1088.

H. Boucher, Verney, Darbon et Coll. — Une épidémie de pneumopathies atypiques d'origine virale probable. *Lyon Médical,* n° 32, 6 août 1950, pp. 81-88.

E. Brumpt. — Une importante endémie, récemment découverte dans le Bassin Méditerranéen. La Q. Fever. *La Presse Médicale.* 1er février 1947.

G. Cateigne, A. Eyquem, Cl. Hannoun. — Le problème du diagnostic biologique des pneumonies atypiques à virus. *La Presse Médicale* n° 25, 22 avril 1950, pp. 438-441.

R.-A. Colmers et J.-G. Snavely. — Anémie hémolytique aiguë au cours d'une pneumonie atypique primaire produite par l'exposition au froid. *New England Journal of Medicine,* 237-14, 2 oct. 1947, pp. 505-511.

Commission des maladies respiratoires aigues (Fort Bragg). — Transmission de la pneumonie atypique primitive à des volontaires. *J. A. M. A.,* vol. 127, n° 3, 20 janvier 1945, pp. 146-149.

Crysler. — Primary atypical pneumonia ; disease of segmental distribution. *Ann. J. Roentgenol,* 1946, 56-234-236.

S. Dober. — La fièvre Q ou les pneumonies provoquées par les Rickettsioses. *Polski Tygodnik Lekarshi,* 4-21-23 mai 1949, pp. 644-645.

A. Duroux. — Les infiltrats labiles non tuberculeux des poumons. *Semaine des Hôpitaux,* n° 96, 30 décembre 1950, pp. 49-55-66.

Dingle. — The diagnosis and menagement of aty-

pical virus pneumonia. *Annals of Internal Medicin,* 1949, n° 6, vol. 30.

Eaton, Meikle, Van Herick. — Etiologie de la pneumonie primitive atypique. *Journal of Expérimental Médicine,* 1944, 79, n° 10, 649-668.

A. Eyquem, G. Cateigne, Cl. Hannoun. — Diagnostic hiologique des pneumonies atypiques à virus. *Annales de Biologie Clinique.* N° 5, sept.-oct. 1950, pp. 539-552.

A. Eyquem. — Les agglutinines froides. Leur signification clinique. Leur importance biologique dans les pneumonies atypiques à virus. *La Semaine des Hôpitaux.* N° 52, 14 juillet 1950, pp. 2523-2531.

Cordeiro-Ferreira. — Les pneumonies atypiques primaires d'origine indéterminée. *Archives françaises de Pédiâtrie,* t. 7, n° 2, 1950, pp. 113-130.

H.-S. Ginsberg. — Anémie hémolytique aiguë au cours d'une pneumonie atypique primitive associée à une teneur élevée en auto-hémagglutinines. *The New England Journal of Medicine,* Boston, 234, n° 25, 20 juin 1946, pp. 826-829.

Golden. — Pathologie anatomy of atypical pneumonia ; acute interstitial pneumonitis. *Arch. Path.* 1944, 83, 1947.

Gourdou. — Déméiologie radiologique des pneumopathies aiguës et leurs images actuelles. *Thèse,* Toulouse, 1938.

Jamison. — Observations radiographiques de pneumonie atypique primaire. *Radiology,* 45, 1er juillet 1945, pp. 15-22.

Keizer. — Coexistence d'adénolymphoïdite aiguë bénigne et de pneumonie atypique à virus.

Arch. Françaises de pédiâtrie, t. 7, n° 1, 1950, pp. 48-50.

B. Kreis. — Les manifestations sérologiques de la pneumonie atypique primitive. *Revue d'hématologie,* n° 4, 1947, pp. 520-534.

B. Kreis. — Pneumonie atypique. Pneumonies à virus. *La Semaine des hôpitaux.* N° 27, 24 juillet 1947, pp. 1711-1719.

B. Kreis. — Les manifestations sérologiques de la pneumonie atypique primitive. *Revue d'Hématologie.* N° 4, 1947, pp. 520-534.

Leven and Sterman. — Roentgen study of primary atypical virus pneumonia. *Radiology.* 1944 42-446.

P. Lepine. — Qu'est-ce que la pneumonie atypique ? *Acquisitions médicales récentes* 1949, pp. 187-201.

Pierre Lepine. — L'ornithrose (Etiologie, Symptomatologie et diagnostic). *Semaine des Hôpitaux.* N° 65, 2 sept. 1950, pp. 3376-3385.

H. Loffler. — Les pneumonies à virus. Leur diagnostic, spécialement par la recherche de l'agglutination à froid des hématies. *Revue Médicale de la Suisse Romande,* Lausanne. N° 7, 25 juillet 1946, pp. 429-439.

Alb. Megerand. — Pneumonie atypique due à l'ornithrose chez l'enfant. *Revue Médicale de la Suisse Romande* n° 8, 25 août 1950, p. 504.

Moyon. — La psittacose ; ses rapports avec la pneumonie dite atypique. *Thèse de Paris* n°s 475-194.

Julien Marie, Marquezy, Debray, Eyquem, Cateigne, Hannoun. — Etudes sur la grippe en pédiâtrie. Réaction de Hirst. Réaction des agglutinines froides. Pneumonie grippale atypique. *Semaine des Hôpitaux.* N° 52, 14 juillet 1950.

PARKER. — La pneumonie atypique primitive. Observations de huit cas avec autopsie. *Arch. of Pathology,* 1947, 44-581-588.

G.-G. PFISTER.-R. -S. MACL. — Les pneumonies atypiques dites à virus. *Praxis* 36, 13, 27 mars 1947, pp. 227-233. *Praxis* 36. 15, 10 avril 1947, pp. 249-254.

M. ROVERA. — Le tableau radiologique de la pneumonie primaire atypique. *Annali di Radiologia.* N° 20, n° 6, 1948, pp. 383-402.

REINMANN. — An acute infection of the respiratory tract atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. *J.A.M.A.* 1938. 3, 2377.

B. RILLIET. — Les pneumonies atypiques et la fièvre du Queensland. *Praxis* 38-48, 1er décembre 1949, pp. 1065-1069.

SEDALLIAN et FAVRE-GILLY. — La pneumonie atypique et la notion d'agglutinines froides. — *Lyon Médical* n° 18, 5 mai 1956, pp. 273-284. *Lyon Médical* n° 19, 12 mai 1946, pp. 289-298.

STEIN and KRESKY. — Comparative roentgen study of primary atypical and bactérial pneumonia. *Radiology,* 1944, 42, 435.

H. THIERS. — Les urétrites à inclusions et leurs parents morbides, le syndrome de Reiter, Fiessinger et Leroy, le syndrome de Fanconi et les pneumonies atypiques. *Lyon Médical* n° 29, 16 juillet 1950, pp. 33-39.

VAN RAVENSWAY, ERIKSON et COLL. — Aspects cliniques de la pneumonie primaire atypique. *J. A. M. A.* 124, n° 1 janvier 1944.